FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS VI

Année : 1973

THÈSE

n° 76

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Jean-Alain KRIVITZKI

Interne des hopitaux de Paris

né le 19 Mai 1940 à Paris 16éme

Présentée et soutenue publiquement le 1973

TERATOME ET SYNDROME DE VIRILISATION OVARIENNE

A PROPOS D'UN CAS DE KISTE DERMOÏDE

ET D'ARRHENOBLASTOME DANS LE MEME OVAIRE

PRESIDENT : Mr. GILBERT DREYFUS , Professeur

Balbiniivilla, Dupré et alii imprimantes

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS VI

Année : 1973

THÈSE

n°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Jean-Alain KRIVITZKI

Interne des hopitaux de Paris

né le 19 Mai 1940 à Paris 16éme

Présentée et soutenue publiquement le *1973*

TERATOME ET SYNDROME DE VIRILISATION OVARIENNE

A PROPOS D'UN CAS DE KISTE DERMOÏDE

ET D'ARRHENOBLASTOME DANS LE MEME OVAIRE

PRESIDENT : Mr. GILBERT DREYFUS , Professeur

Balbiniivilla, Dupré et alii imprimantes

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Monsieur le Professeur GILBERT-DREYFUS

Grand Officier de la Légion d'Honneur

qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542715_0003

A Monsieur le Professeur Agrégé SEBAOUN

A Madame Le Professeur Agrégé DELZANT

pour leurs conseils, leur enseignement, leur amitié.

A mes Maîtres d'Externat

Monsieur le Professeur FEVRE

Monsieur le Professeur LEIBOVICI

Monsieur le Professeur LEMAIRE

Monsieur le Professeur KOURILSKY

Monsieur le Professeur GILBERT-DREYFUS

Monsieur le Professeur ALBEAUX FERNET

Monsieur le Professeur CAROLI

Monsieur le Professeur Agrégé ALAGILLE

A mes Maitres d'Internat

Monsieur le Professeur Agrégé BARBIZET

Monsieur le Professeur Agrégé SEBAOUN

Monsieur le Professeur WOLFROMM

Monsieur le Professeur Agrégé WEINMANN

Monsieur le Professeur DEPARIS

Monsieur le Professeur Agrégé PARAF

Monsieur le Professeur BRICAIRE

Monsieur le Professeur BERNARD DREYFUS

A Monsieur le Professeur Agrégé TAMBOISE

qui a bien voulu pratiquer l'examen histologique de la tumeur. Je le remercie de son accueil, de sa patience et de la clarté et de la gentillesse des explications qu'il m'a données.

A Monsieur le Professeur GIROD

qui a bien voulu contribuer à l'interprétation des documents anatomiques.

P L A N

- Introduction p. 1
- Rappel embryologique p. 4
- Biogénèse des stéroïdes ovariens p. 8
- Les tumeurs ovariennes p. 12
    1- Tumeurs germinales
    2- Mésenchymomes
    3- tumeurs à stroma fonctionnel
- Exploration d'un syndrome de virilisation p. 23
- Observation p. 27
    1- Données cliniques
    2- Examens biologiques
    3- Coelioscopie
    4- Intervention
    5- Evolution
    6- Anatomie pathologique
- Revue de la littérature p. 41
- Discussion p. 46
- Conclusions p. 52
- Bibliographie p. 56

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Les virilismes dûs à une tumeur secrétante de l'ovaire sont aujourd'hui bien connus. Ils traduisent de façon caricaturale la possibilité d'élaboration par la glande génitale féminine des androgènes les plus forts, notamment la testostérone.

Les progrès des dosages biologiques, l'introduction des méthodes de dilution isotopique, l'incubation de tranches de tissu normal ou pathologique en présence de précurseurs marqués ont établi la réalité et mesuré l'étiage de cette androgénie ovarienne.

Les confrontations anatomo-biologiques ont permis d'affirmer la responsabilité des arrhénoblastomes et des tumeurs du hile dans certains syndromes d'hyperandrogénie. Puis la connaissance du stroma en tant que véritable glande interstitielle a conduit à incriminer certains "stromas fonctionnels" au voisinage de tumeurs ovariennes inertes.

Les différentes étapes du diagnostic d'un arrhénoblastome peuvent donc apparaître aujourd'hui comme faciles dans un service spécialisé.

Cependant nous en rapportons une observation pour deux raisons essentielles :

D'abord elle nous a permis de vérifier sur un cas privilégié la possibilité de parvenir au diagnostic précis de tumeur virilisante de l'ovaire avant l'intervention, en confrontant les données cliniques et les signes biologiques au cours d'épreuves statiques et dynamiques, diagnostic confirmé par les dosages per-opératoires et le succès de l'intervention.

D'autre part elle pose à notre avis le problème de la génèse de l'arrhénoblastome, qui se trouvait ici associé à une tumeur dont l'embryologie et la physiologie le séparent habituellement : un tératome.

L'arrhénoblastome est-il la forme la plus achevée, "autonomisée", de l'hyperplasie fonctionnelle du stroma au contact d'une tumeur non secrétante ?

Réalise-t-il au contraire une forme particulière de tératome ovarien ?

R A P P E L

E M B R Y O L O G I Q U E

RAPPEL EMBRYOLOGIQUE

Le tractus génital féminin, à l'exception des cellules germinales, provient du mésothélium coelomique et du mésenchyme primitif sous jacent. Le mésoblaste s'apaissit et donne naissance à plusieurs couches d'éléments mésenchymateux jeunes, constituant un blastème qui, chez l'embryon de 6 mm, bombe dans la cavité coelomique : c'est la "crête génitale".

L'ovaire né du blastème génital est situé à la partie crâniale de la crête génitale. Le même mésenthélium coelomique, à la partie caudale, s'invagine pour donner le canal de Müller.

La théorie classique décrivait deux stades de l'évolution de la glande génitale, un stade indifférencié commun aux deux sexes où l'ébauche mésenchymateuse était recouverte d'un épithélium "germinatif" d'où partaient deux poussées de cordons :

- la première, de caractère masculin, mais commune aux deux sexes, faite de cordons médullaires aboutit aux cellules de Sertoli des tubes séminifères, alors que les cellules mésenchymateuses se différencient en cellules de Leydig (les vestiges atrophiés de ces cordons de signification même dans l'ovaire sont le rete ovarii et les cellules de Leydig du hile).

- la deuxième poussée, qui correspond à une différenciation féminine, était représentée par les cordons de Valentin Pflüger entraînant les gonocytes, et dont la fragmentation aboutissait aux follicules primordiaux faits d'un ovocyte entouré de cellules épithéliales.

En fait les gonocytes ne proviennent pas de l'épithélium germinatif mais migrent de l'allantoïde vers le blastème génital entre la quatrième et la dixième semaine. Ils jouent un rôle d'induction vis-à-vis du mésenchyme de l'ébauche génitale qui se différencieà leur contact en cellules granuleuses épithélioïdes (si l'on détruit précocément par des agents physiques la zone d'origine de ces gonocytes il n'y a pas de prolifération germinative dans l'ébauche génitale).

Ces gonocytes se multiplient dans la crête génitale, atteignant un nombre de 5 à 6 millions : ce sont les ovogonies. Elles subissent un début de méïose qui les transforme en ovocytes de premier ordre ; à partir de ce moment elles cessent de se multiplier, restant au stade dictyotène ou de repos.

Les cellules du blastème génital formant une couronne autour des ovocytes formeront la granulosa : ainsi est réalisé le follicule primordial.

A partir des restes de la médullaire de la gonade indifférenciée, des capillaires et des cellules mésenchymateuses pénétrent dans l'ovaire. Ces cellules entourent les follicules et donneront ensuite la thèque folliculaire.

On voit le rôle essentiel du tissu mésenchymateux qui se différencie par induction au contact de l'ovule en granulosa, puis, au contact de celle-ci, en cellules thécales qui reprendront plus tard leur aspect conjonctif au moment de l'involution du follicule.

Ainsi à un stade très précoce l'embryon humain a une potentialité bisexuelle. La détermination du sexe , donnée par la formule chromosomique des gamètes, va orienter la gonade dans le sens mâle ou femelle. Les hormones alors secrétées induiront le développement du tractus génital et des caractères sexuels (expériences de JOST).

Dans l'ovaire la zone corticale se développe alors que la médullaire à destinée mâle s'involue, tout en gardant même à l'état normal une certaine activité physiologique.

Dès la 32è semaine l'ovaire aura sa structure définitive et commencera à fonctionner.

Les follicules, constitués par l'ovocyte entouré de la granulosa et d'une couche de cellules thécales, croissent, sous l'influence des gonadotrophines hypophysaires. Les premiers stimulés se situent en profondeur, leur croissance est rapide mais éphémère et ils dégénèrent, les cellules granuleuses s'égrènent et disparaissent, tandis que les cellules thécales internes s'incorporent au stroma sous forme de fibroblastes, tout en conservant de façon latente leur caractère endocrinien. Le stroma ovarien comporte ainsi deux types cellulaires, des cellules thécales qui ont régressé et se sont incorporées à sa masse, des cellules provenant du tissu interstitiel proprement dit.

Après l'exposition rapide de cette mise en place des follicules et du stroma nous indiquons quelques éléments de la biogénèse des stéroïdes ovariens.

BIOGENESE

DES

STEROÏDES OVARIENS

BIOGENESE DES STEROIDES OVARIENS

L'augmentation des secrétions gonadotrophiniques à la puberté va entraîner des modifications cycliques du volume, de la morphologie et des secrétions ovariennes.

Le schéma général de la stéroïdogénèse (23, 34) est le suivant : le cholestérol, formé à partir de l'acétate, se transforme en prégnénolone sous l'influence d'une 20 hydroxylase puis d'une 20 - 22 desmolase. A partir de la prégnénolone il y a un métabolisme propre aux stéroïdes à 21 atomes de carbone, puis formation de stéroïdes à 19 atomes de carbone (androgènes), enfin formation de stéroïdes à 18 atomes de carbone avec aromatisation du noyau A (oestrogènes).

Les androgènes, sont représentés par la dehydroepiandrostérone, l'androstène-dione, et la testostérone, dont les produits du catabolisme 17 cétonique sont essentiellement représentés par l'androstérone et l'étiocholanolone.

Les trois formations responsables des secrétions ovariennes sont le follicule, le corps jaune, le stroma cortical.

Le follicule est constitué par un oeuf entouré de la granulosa et de cellules thécales, séparées par la lamina propria ; seule la couche thécale est vascularisée. La croissance folliculaire est sous la dépendance de FSH, la stéroïdogénèse sous celle de LH.

La décharge cyclique de gonadotrophines survenant sur un follicule déjà préparé par FSH et LH entraîne la ponte ovulaire et la transformation du follicule en un corps jaune secrétoire.

La lamina propria est déchirée, les cellules de la granulosa s'hypertrophient, une vascularisation apparaît, des activités enzymatiques peuvent être décelées : le corps jaune est une glande fonctionnelle, composée de cellules thécales et de cellules de granulosa. Son activité cesse quatorze jours après l'ovulation à moins que l'oeuf ne soit fécondé.

La dégénérescence et l'atrésie de nombreux follicules et de leur bordure thécale contribuent à la formation du stroma, s'incorporant au mésenchyme ovarien dont les cellules interstitielles ont des capacités endocriniennes.

Depuis les travaux de Savard, on sait que "le stroma ovarien dans son ensemble est une glande à secrétion interne, distincte du follicule et du corps jaune, et soumise à l'influence des gonadotrophines ; la nature des stéroïdes formés dans ce compartiment ressemble assez à ce que produiraient les cellules interstitielles d'un testicule" (39).

En effet la secrétion des différents stéroïdes sexuels a été mesurée in vitro sur des tranches de tissu ovarien incubées en présence de précurseurs marqués (acétate 14 - 1 C) ; ces mesures ont été confirmées au cours de syndromes cliniques par la mesure des stéroïdes dans le sang efférent ovarien.

Rice (34) expose les résultats de l'étude séparée des différents secteurs fonctionnels de l'ovaire :

- le follicule est capable de secréter des oestrogènes (essentiellement oestradiol et oestrone), peu d'androstène-dione et de dehydroepiandrostérone- sulfate, mais ne peut secréter de testostérone.

- le corps jaune est capable de secréter de la progestérone, d'autant plus qu'il est stimulé par l'hormone lutéotrope (LH), peu d'androstène-dione et de dehydroepiandrostérone-sulfate, mais pas non plus de testostérone.

- le stroma s'il peut être à l'origine de petites quantités de progestérone et d'oestrogènes, peut surtout élaborer de façon notable de l'androstène-dione, et se révèle seul capable de produire un peu de testostérone ; sa secrétion est accrue en présence de gonadotrophines, pituitaires ou placentaires.

Comme nous le reverrons, plusieurs situations pathologiques sont liées à des perturbations de ce troisième secteur fonctionnel.

LES TUMEURS DE L'OVAIRE

1- Tumeurs germinales

2- Mésenchymomes

3- Tumeurs à stroma fonctionnel

LES TUMEURS DE L'OVAIRE

1- Les tumeurs germinales

Comment classer les tumeurs de l'ovaire ? Ce n'est pas une entreprise facile et beaucoup d'auteurs s'y sont essayés, à partir de la morphologie, de l'aspect microscopique, du caractère de bénignité ou de malignité, de la fonction endocrinienne, de l'embryogénèse. Notre propos n'est pas de reprendre ici ces classifications mais de donner quelques idées qui nous ont paru importantes pour la compréhension de notre observation.

Les éléments essentiels paraissent tenir à une double ambivalence : celle de l'ovaire glande sexuelle féminine, mais gardant de son premier état ambosexuel chez l'embryon des vestiges à caractère masculin capables de donner lieu à des tumeurs ou à des hyperplasies fonctionnelles ; mais aussi celle de la double origine des cellules ovariennes, cellule germinale porteuse de la moitié du patrimoine génétique de la descendance, et cellule mésenchymateuse née sur place du blastème génital, progressivement différenciée sous l'influence de la cellule germinale venue du mésentère, mais modifiant également le devenir de celle-ci.

Woodruff (54) insiste sur les accidents de parcours que pourra subir cette cellule germinale. Outre l'absence de migration, la mort précoce, voire l'absence de formation, elle pourra n'être que trop tardivement "encapsulée" par l'épithélium prolifératif précurseur de la granulosa. En effet cette encapsulation va déterminer l'arrêt du processus mitotique dans l'ovogonie. Sinon la prolifération de ces cellules germinales "libres" pourra se poursuivre et aboutir au dysgerminome, (gonione, gonocytome I, séminome).

ASADOURIAN (1) appuie également cette conception, contraire à celle de MEYER d'une dysgénésie, sur la constatation dans les cellules du dysgerminome, bloquées en prophase d'une quantité de DNA double de celle de cellules somatiques, et de l'absence de chromatine sexuelle.

A côté de cette prolifération germinale, pure, Scully en 1953, appelle gonadoglastomes des tumeurs réalisant une ébauche de développement gonadique à des étapes successives de différenciation ; de façon constante y sont associés cellules germinales et cellules de Sertoli-granulosa, avec fréquemment des cellules de Leydig, des calcifications et une dusgénésie gonadique avec caryotype anormal.

Ces différents groupes ont été classés par Teter en 1960 en 4 types de gonocytomes (44, 45).

On retiendra ici que parmi ces différents types de "tumeurs de l'ébauche gonadique" (Cabanne : 6) sont secrétants ceux qui associent un tissu sertolien et (ou) leydigien au dysgerminome pur. Cependant dans quelques cas c'est celui-ci qui semble secréter des gonadotrophines,(qu'il y ait ou non du tissu trophoblastique), responsable de modifications du stroma dans un sens secrétoire (8, 33, 48).

Face à ces tumeurs qui résultent selon l'expression de Masson (26) d'une prolifération homéotypique des cellules germinales se trouvent les embryomes ou tératomes,qui résultent du développement embryogénique, monstrueux, hétérotypique de ces mêmes cellules : "tout embryome des gonades (et des zones de migration des gonocytes primaires) a pour origine une cellule totipotente vraisemblablement sexuelle, qui subit un développement embryogénique sans fécondation préalable. Parthénogénèse, ephébogénèse ou tout autre mot que l'on voudra inventer, peu importe".

Le même auteur en distingue logiquement le tératome externe (épignathe ou coccygien), résultant d'une anomalie (bifidité) de la ligne primitive : l'embryon aura deux extrémités antérieures ou postérieures, dont l'une, d'évolution monstrueuse, aboutira à une tumeur adhérente à l'une des extrémités de l'axe somatique.

Le tératome interne, lui, habituellement gonadique ou rétropéritonéal, aboutira à une tumeur mélangeant tissus et ébauches organoïdes. Le type le plus fréquent est le kyste dermoïde, composé de tissus d'origine ectodermique (peau et annexes), terme auquel on préfère aujourd'hui celui de tératome kystique bénin (31), les trois lignées étant le plus souvent associées : ectoderme 99 %, mésoderme 73 %, endoderme 32 % dans une statistique récente du Kings Country Hospital (55).

Les tératomes malins ne représentent pas plus de 3 % dans la même rétrospective. On distingue

- les tératomes à tissus adultes, de même âge (coaetans) que ceux de leur porteur.

- les tératomes immatures dont les tissus se présentent à la fois sous forme adulte et sous forme foetale.

- les tératomes embryonnaires comportant les tissus les plus jeunes : bouton embryonnaire, blastocytes.

Il faut savoir que chacune de ces formes est susceptible de donner naissance à des néoplasmes unitissulaires, qui sont ainsi des "tumeurs de tumeurs" : c'est l'une des interprétations de l'origine des kystes entéroïdes de l'ovaire, mais aussi d'autres épithéliomas, cylindromes, du goître ovarien et des trophoblastomes.

Les tissus du tératome n'évoluent pas de façon synchrone et l'on voit dans le même tissu des structures primitives se prolonger par des structures différenciées.

Enfin certains constituants régressent et il ne peut rester de l'embryome plus ou moins complet qu'une structure ou une tumeur apparemment isolée, ce qui complique encore les problèmes de l'oncogénèse ovarienne.

On comprend ainsi la responsabilité du tératome dans certains syndromes endocriniens : goître ovarien (52), trophoblastome pouvant être à l'origine de fausse puberté précoce par action des gonadotrophines sur le stroma ovarien (30). La "coexistence" d'un tératome avec une tumeur masculinisante pose enfin un problème exceptionnel que nous envisagerons plus loin.

Mais il nous faut d'abord étudier les tumeurs issues du blastème génital. Il ne s'agit plus de tumeurs germinales mais de tumeurs mésenchymateuses.

2- Les mésenchymomes

comprennent les tumeurs à cellules granuleuses, les thécomes et les arrhénomes, que l'on réunit, malgré leurs différences anatomo-cliniques, par leur commune origine mésenchymateuse.

- Les tumeurs granuleuses et thécales seront envisagées ensemble, pour les raisons suivantes : elles sont souvent associées, ou difficiles à différencier. Leur origine est commune malgré leur caractère épithélioïde (granuleuse) ou conjonctif (thèque). Elles ont en général un effet oestrogènique.

- Les arrhénomes

En 1905 L. Pick décrivait sous le nom d'adénome testiculaire de l'ovaire une tumeur formée de tubes séminifères foetaux plus ou moins typiques et la considérait comme provenant de la portion testiculaire d'un ovotestis. Neumann en 1925 et Meyer en 1930 en découvrirent d'autres plus polymorphes, tantôt analogues aux adénomes testiculaires, tantôt dégradées ou plus primitives, parfois même sans caractères morphologiques rappelant la gonade mâle, mais masculinisantes.

Ce groupe comprend donc d'une part les tumeurs à faciès masculin ne secrétant pas d'hormone mâle = c'est l'adénome testiculaire de Pick, ou arrhénoblastome de type I de Meyer, tumeur épithélioïde très différenciée, constituée de cellules de Sertoli agencées en tubules.

D'autre part les arrhénoblastomes des type II (atypique, le plus indifférencié) et de type III (intermédiaire) de Meyer, ou arrhénomes tubulaires et cordonaux sont constitués d'éléments mésenchymateux : stroma épithéliaux agencés en cordons ou en tubules plus ou moins incomplets.

L'origine des arrhénoblastomes, pour Meyer, se trouve dans le stroma ovarien "anormalement induit dans un sens masculin" : des alignements cellulaires ébauchent des cordons qui s'individualisent, s'isolent du stroma, deviennent des tubes sans cellules germinales. En même temps qu'eux, sans eux, ou d'eux-mêmes, naissent des cellules interstitielles sans cristalloïdes.

Mais Masson fait remarquer (26) que "les images de transformation du stroma peuvent s'interpréter aussi bien comme des images d'invasion du stroma par des cellules provenant de cordons préformés, hétérotopies vestigiaires non exceptionnelles du hile ovarien".

Cette hypothèse justifie les tentatives de certains auteurs pour réunir aux arrhénoblastomes les tumeurs du hile de l'ovaire ou tumeurs des cellules de Berger.

En 1923 Berger avait attiré l'attention sur des groupes de cellules situées dans le hile de l'ovaire identiques aux cellules de Leydig du testicule. En 1942 il décrit une tumeur ovarienne développée aux dépens de cellules hilaires chez une femme présentant des signes de masculinisation. Ces cellules, larges, polyédriques à cytoplasme finement granuleux parfois vacuolaire sont difficiles à distinguer de cellules stromales lutéinisées. Cependant on note la terminaison de filets nerveux dans les parois cellulaires (cellules sympathicotropes) et souvent de cristalloïdes de Reinke qui achèvent de souligner leur identité avec les cellules interstitielles du testicule.

Un dernier type de tumeur virilisante, développé aux dépens de reliquats embryonnaires cortico-surrénaux ("hypernéphrome") de siège souvent para-ovarien (trompe, ligament large), est parfois malgré sa structure et sa secrétion de type surrénalien, également associé aux mésenchymomes. En effet il contient des cellules claires volumineuses, à cytoplasme finement granuleux riche en lipides, d'aspect spongiocytaire, que seuls différencient des cellules leydigiennes leur agencement de type surrénalien et l'absence de cristalloïdes de Renike.

En conclusion on peut admettre avec Serment (41) que les arrhénomes sont des tumeurs granulothécales qui dérivent du stroma ovarien qui peut se dédifférencier et donner les divers types de tumeurs fonctionnelles. Les causes de cette transformation néoplasique du stroma sont imparfaitement connues, l'hypergonadostimuline hypophysaire joue un rôle important mais non exclusif. Nous envisagerons dans la suite de cette étude les caractéristiques fonctionnelles et enzymatiques de ces diverses tumeurs, qui peuvent peut être mieux les différencier que les critères morphologiques.

3- Les tumeurs à stroma fonctionnel

La constatation du pouvoir exclusif de secrétion d'androgène fort par le stroma rend compte des signes de virilisation observés, d'ailleurs rarement, au cours de certaines tumeurs ovariennes dites à stroma fonctionnel.

Les cellules responsables de cette secrétion ont en commun un aspect cytologique particulier, de "thèque lutéinisée", à cytoplasme clair, chargé de lipides. Elles sont trouvées à l'intérieur de la tumeur elle-même, ou à la périphérie.

Le mécanisme de la transformation du stroma ovarien vers la synthèse de stéroïdes est encore discuté, et n'est sans doute pas univoque.

La stimulation par les gonadotrophines est reconnue à l'origine d'hyperplasies fonctionnelles de caractère dystrophique de la thèque ou du stroma au cours notamment du lutéome secrétant de la grossesse ; cette hyperplasie pseudo-tumorale, uni ou bilatérale, du stroma lutéinisé de l'ovaire gravide (18), est en relation avec la surcharge gonadotrophinique de la grossesse et régresse après l'accouchement ; les stéroïdes placentaires jouent également un rôle de précurseurs ; il est rare que la virilisation soit manifeste, car l'épuration des androgènes secrétés est rapide, ainsi que leur aromatisation par le placenta.

Au cours de la dystrophie ovarienne micropolykystique avec virilisation (syndrome de Stein-Leventhal), la stimulation exagérée est le fait des gonadotrophines pituitaires et non plus placentaires. Cette stimulation est anarchique et son impact périphérique paraît être une stéroïdogénèse plus orientée vers les androgènes que vers la progestérone (24).

La lutéinisation du stroma au cours de tumeurs dites inertes peut également, au cours de la grossesse, s'expliquer par le rôle des gonadotrophines : dans une observation de tumeur de Brenner accompagnée de virilisation pendant la grossesse, on a constaté, in vitro, que cette tumeur ne produi-

sait de testostérone qu'en présence de gonadotrophines (12). De même Richardson et Scully (33) ont rapporté récemment une observation de dysgerminome secrétant des gonadotrophines (LH plasmatique 1.200 mUI/ml) et accompagné d'une hyperplasie fonctionnelle du stroma voisin (testostérone plasmatique 1460 γ /100 ml).

Cependant, l'hypothèse d'un facteur mécanique local, essentiellement lié au développement physique de la tumeur, est admise par de nombreux auteurs; en 1958, à partir de dix cas de tumeurs malignes accompagnées de réaction du stroma, Hughesdon (14) supposait que l'ovaire "traite une tumeur expansive comme si elle était un follicule en développement", Woodruff (51) compare sur le plan histo-chimique l'épithélium tumoral à la granulosa proliférative, et le stroma péritumoral à la thèque d'un follicule mûr : leur ressemblance suggère qu'une stimulation mécanique peut être un facteur d'activation du mésenchyme vers la production de stéroïdes.

Scott (43), à propos d'une tumeur de Krukenberg accompagnée de signes de féminisation, et d'un hirsutisme modéré, note l'absence habituelle de réaction stromale dans l'ovaire non tumoral dans les cas de tumeur unilatérale, ce qui met en évidence le rôle du facteur local ; d'autre part, selon lui, les tumeurs qui offrent la plus grande surface de contact avec le mésenchyme ovarien sont le plus susceptibles de provoquer la réaction stromale : cystadénofibromes, kystes pseudomucineux, tumeurs de Brenner, métastases ovariennes réalisent un essaimage d'éléments épithéliaux multicentriques ; pour une masse tumorale donnée, qui n'est pas toujours considérable, la surface de contact est d'autant plus grande que les éléments sont plus petits.

Les cellules claires chargées de lipides sont trouvées à la périphérie de la tumeur ou (et) dans la tumeur elle-même ; dans une revue de ces "stromas fonctionnels", Serment et Piana notent que la métaplasie thécale touche habituellement le stroma tumoral, plus rarement le stroma ovarien ; on peut se demander si la tumeur, en se développant, n'a pas englobé le stroma primitivement péri-tumoral (41).

EXPLORATION D'UN SYNDROME DE VIRILISATION

EXPLORATION D'UN SYNDROME DE VIRILISATION

Rappelons les principales étapes de cette exploration :

1- Apprécier l'intensité du syndrome clinique, sur le système pilaire, la peau, les règles, la morphologie, le poids, les seins, le clitoris. Plus la virilisation est intense en même temps qu'elle est isolée, par exemple sans manifestations associées d'hypercortisolisme, plus l'attention doit se tourner vers l'ovaire, seul producteur d'androgènes puissants, et ceci par l'examen clinique à la recherche d'une tumeur palpable, la coelioscopie, les dosages biologiques.

2- Le dosage des éliminations stéroïdiennes dans les urines de 24 heures est de pratique courante.

On vérifie le chiffre normal des dérivés glucocorticoïdes, d'origine surrénalienne, et on précise celui des 17 cétostéroïdes, d'origine mixte surrénalienne et gonadique, ce dont rend compte le fractionnement chromatographique, les fractions androstérone et Etiocholanolone (A+E) étant plus spécifiques de l'ovaire, la Dehydroépiandrostérone (DHA) et les 11 oxy 17 cétostéroïdes de la surrénale.

Un chiffre normal ou peu élevé sera un bon argument pour la nature ovarienne d'une virilisation intense, d'autant qu'un freinage de la surrénale par la dexamethasone (3 mg par jour pendant 5 jours) permettra de réduire à l'état de traces les dérivés surrénaliens : les 17 hydroxystéroïdes seront effondrés et seuls subsisteront les fractions A + E des 17 cétostéroïdes, fractions spécifiquement stimulables par des injections de gonadotrophines, le freinage étant poursuivi.

Ces explorations statiques et dynamiques permettent dans un nombre appréciable de cas d'authentifier le syndrome biologique et d'innocenter la surrénale.

3- Le dosage plasmatique de la testostérone est maintenant pratiqué de façon plus courante dans les laboratoires spécialisés. Parallèlement est étudiée l'affinité de la testostérone pour les protéines(dont une protéine spécifique migrant avec les β globulines) ; affinité de liaison exprimée en litres par gramme de protéine, qui paraît un témoin biologique fidèle de l'androgènie. Cette affinité est plus basse chez l'homme que chez la femme, et chez celle-ci d'autant plus basse qu'elle est plus virilisée, quel que soit le taux de la testostérone totale du plasma. Dans ces états d'hyperandrogènie de la femme,"il semble que l'existence d'une affinité de liaison élevée de la testostérone soit incompatible avec un état d'hyperandrogènie clinique et que la seule anomalie biologique constante associée à un état d'hyperandrogènie soit celle d'une faible activité de liaison de la testostérone " (DRAY, 58)

Enfin la méthode de dilution isotopique permet d'évaluer le taux de production sanguine et urinaire des androgènes. Il faut savoir, et nous le reverrons, que chez la femme 70 % de la testostérone proviennent de la conversion notamment hépatique de la Δ_4 androstène dione (d'origine ovarienne et surrénalienne)et de la déhydroépiandrostérone essentiellement sulfate (d'origine surrénalienne). Ces divers paramètres biologiques sont schématisés dans les tableaux I et II

4- La coelioscopie pourra montrer soit un aspect de syndrome de Stein-Leventhal, caractérisé par l'existence de gros ovaires blancs, lisses et nacrés, très fermes : à la coupe la capsule est épaissie, le parenchyme tendu, microkystique.

Parfois elle révèlera l'existence d'une tumeur ovarienne unilatérale.

Conditions		Base	Freinage D x M	Freinage D x M Stimulation gonado
17 Cétostéroïdes mg/24h	D.H.A.	0,5	0	0
	A + E	3	1,5	1,5
	11 OH-17 CS	1,5	0	0
	Total	5	1,5	1,5
Pregnantriol mg/24 h		0,5	0,5	0,5
17 hydroxystéroïdes mg/24h		4	0,8	0,8

TABLEAU I : Valeurs moyennes des stéroïdes hormonaux dans les urines des 24 heures chez la femme normale au cours de l'épreuve de freinage stimulation (d'après Mauvais-Jarvis (57).

D.H.A. : dehydroépiandrostérone
A + E : androstène + étiocholanolone
11 OH 17 CS : 11 oxo. 17 cétostéroïdes

	Femme normale	Homme normal
Testostérone plasmatique (58) nanog/100 ml	47 ± 15	570 ± 100
Production sanguine de testostérone (57) mg/24 h	0,3	7
Affinité de liaison pour la protéine liant la testostérone (58) l/g	1,45 ± 0,23	0,83 ± 0,13
Rapport $\frac{\Delta_4 \text{ Androstène dione}}{\text{Testostérone}}$ dans la veine génitale (36)	10 à 20	0,6

TABLEAU II : Valeurs moyennes de plusieurs paramètres de l'androgènie.

5- L'exploration chirurgicale est le dernier temps, permettant outre l'exérèse et l'examen anatomopathologique, de pratiquer dans certains cas des dosages hormonaux dans le sang gonadique, apportant une preuve supplémentaire de l'activité tumorale, et permettant de préciser "à la source" le rapport Δ_4 androstène dione/testostérone.

La cure chirurgicale peut ainsi permettre la guérison, ce qui est plus fréquent dans les virilismes ovariens que dans les tumeurs surrénaliennes souvent malignes.

Nous avons eu la chance de réunir dans la même observation le faisceau concordant des arguments que nous venons d'exposer rapidement. Ceci n'a pas empêcher les difficultés d'interprétation de faits anatomiques curieux.

O B S E R V A T I O N

1/ Données cliniques

2/ Examens biologiques

3/ Coelioscopie

4/ Intervention

5/ Evolution

6/ Anatomie pathologique

OBSERVATION

1/ Données cliniques

Mademoiselle Régine P.. âgée de 24 ans est admise le 20 mars 1970 dans le service du Professeur SEBAOUN pour un syndrome de virilisation.

Les antécédents familiaux et personnels n'offrent aucun caractère particulier à l'anamnèse.

Elle a été réglée à 13 ans, de façon régulière à partir de 15 ans; le développement des seins a été normal.

A partir de 1968, à 22 ans, apparaissent des irrégularités du cycle avec survenue de saignements tous les dix jours environ, peu abondants, durant de deux à quatre jours.

En 1969 elle observe une aménorrhée secondaire complète.

Cette aménorrhée fait partie d'un tableau complet de virilisation, constitué en dix-huit mois environ :

La pilosité jusque là de type féminin se modifie, et apparaît une hypertrichose faciale, notamment au niveau de la lèvre supérieure, et des favoris, alors que la limite d'implantation des cheveux dessine des golfes frontaux.

La face antérieure du thorax, le dos, l'abdomen sont également atteints, la limite supérieure des poils pubiens devient ascendante vers l'ombilic.

Les téguments sont séborrhéiques avec apparition d'acné, notamment thoracique.

La voix devient rauque.

Au niveau génital, outre l'aménorrhée, on note une hypertrophie clitoridienne.Il n'y a pas d'atrophie mammaire.

Enfin la morphologie générale, si elle reste de type féminin est modifiée par une prise de poids de 5 kilogs : de 56 Kgs à 61 Kgs pour une taille de 155 cm.

Ces modifications ne s'accompagnent pas de troubles de l'état général. Il n'est pas noté de douleurs abdomino-pelviennes, ni de troubles mictionnels. Les chiffres de tension artérielle sont normaux : 12,5/8.

L'examen somatique est par ailleurs normal : on ne note ni amyotrophie, ni vergetures, ni érythrose faciale, ni diabète, ni hyperpigmentation ; il n'est pas perçu de tumeur palpable dans les fosses lombaires, cependant le toucher rectal met en évidence une tuméfaction arrondie indolore, paraissant mobile et distincte de l'utérus, dans le paramètre gauche.

Ainsi une jeune fille de 23 ans en bonne santé jusqu'en 1969 est admise à l'hôpital en mars 1970 présentant un syndrome progressif complet et isolé de virilisation : pilaire, cutané, vocal, morphologique, génital ; l'examen clinique conduit à suspecter une tumeur ovarienne gauche.

2/ Examens biologiques

L'orientation clinique vers une secrétion pathologique d'androgènes forts spécifiquement gonadiques est confirmée par le bilan biologique.

L'élimination stéroïdienne de base est mesurée dans les urines de 24 heures le 22 mars 1970 :

- diurèse : 700 ml/24 h
- créatinine : 1,03 g/24 h
- 17 cétostéroïdes : 16 mg/24 h
- 17 hydroxystéroïdes : 3,3 mg/24 h
- Oestrogènes : 20 gammas/24 h
- Pregnandiol : 0,9 g/24 h
- Pregnanetriol : 2,6 mg/24 h

Les chiffres de 17 hydroxystéroïdes et des métabolites des oestrogènes et des progestatifs sont normaux. Celui des 17 cétostéroïdes est élevé, et le fractionnement par chromatographie en confirme l'origine gonadique par la prédominance des fractions Androstérone (A) et Etiocholanolone (E).

En effet les 17 cétostéroïdes (16 mg/24 h) se répartissent ainsi :

- Dehydroépiandrostérone (D.H.A.) 2,37 mg soit 14,8 %
- Androstérone (A) 5,10 mg soit 31,9 %
- Etiocholanolone (E) 5,73 mg soit 35,8 %
- 11 oxo 17 cétostéroïdes 2,78 mg soit 17,4 %

Rappelons que normalement la somme des fractions A + E représente environ 3 mg/24 h pour un chiffre total de 17 cétostéroïdes urinaires de 5 mg/24h.

Leur augmentation constatée en valeur absolue est encore plus remarquable lors des tests dynamiques :

Le freinage par la Dexamethasone (3 mg par jour pendant 5 jours) ramène l'excrétion des 17 hydroxystéroïdes de 3,3 mg/24 h à 0,30 mg/24 h, mais est incapable de réduire sensiblement l'élimination des 17 cétostéroïdes ; seule la fraction d'origine surrénalienne (D.H.A.) est effondrée.

La stimulation par la gonadotrophine chorionique (5000 unités par jour pendant trois jours par voie intramusculaire) en poursuivant le freinage surrénalien par la dexaméthasone, provoque une forte secrétion gonadique, traduite par un accroissement de l'élimination des 17 cétostéroïdes presque exclusivement composée des fractions A + E alors que la D.H.A. est réduite à l'état de traces et que pour leur part les 17 hydroxystéroïdes ne dépassent pas 0,10 mg/24 h.

Après gonadotrophines
et sous dexamethasone :

diurèse : 770 cc
créatinine : 0,99 g/24 h

17 cétostéroïdes : 31 mg/24 h, dont :

- D.H.A. :	0	soit 0 %
- A :	14,02 mg	soit 45,24 %
- E :	15,43 mg	soit 49,77 %
- 11 oxy 17 céto:	1,54 mg	soit 4,97 %

17 hydroxystéroïdes : 0,10 mg/24 h

Une deuxième série de dosages, de base, après freinage surrénalien et sous stimulation par les gonadotrophines est pratiquée en avril 1970 et donne des résultats analogues, caractérisant également un fractionnement et un freinage normaux de la surrénale alors que les stéroïdes d'origine plus spécifiquement gonadique restent élevés (voir tableau).

Le taux du cortisol plasmatique est normal : 16 gamma/100 ml à 8 heures, 9 gamma/100 ml à 20 heures.

Le taux des F.S.H. urinaires est bas, inférieur à 3 unités souris, témoignant d'une inhibition hypothalamo-hypophysaire.

Le dosage de la testostérone plasmatique va confirmer l'hypersecrétion de cet androgène fort et spécifiquement gonadique :

- 10 avril : 310nanogrammes/100 ml
- 15 avril : 250 nanogrammes/100 ml (sous dexamethasone)
- 18 avril : 780 " (sous dexamethasone et gonadotrophines)

Rappelons que le taux normal de testostérone circulante est de 40 à 100 nanogrammes/100 ml de plasma chez la femme et de 600 à 800 nanogrammes/100 ml chez l'homme.

Les chiffres observés témoignent ainsi d'une forte hyperandrogènie ; ils sont plus que doublés par les gonadotrophines.

Une appréciation indirecte mais fidèle de cette hyperandrogènie est fournie par l'étude de l'affinité de liaison de la testostérone vis à vis des protéines sériques, normalement :

0,70 ± 0,30 l/g de protéine chez l'homme
1,30 ± 0,30 l/g de protéine chez la famme

Ici l'affinité de liaison mesurée à deux reprises est de 0,81 l/g et 0,73 l/g, s'abaissant à 0,64 l/g et 0,60 l/g sous gonadotrophines.

L'ensemble de ces résultats est schématisé sur le tableau III

3- Coelioscopie

Une coelioscopie abdominale est faite le 3 avril par le Professeur Thoyer-Rozat : "utérus congestif de volume normal ; masse ovarienne gauche de volume d'une orange, distension des vaisseaux hilaires, surface lisse, ponction ramenant 50 cc d'un liquide ambré légèrement louche. A droite, ovaire de dimension normale, sans follicule visible, de surface rugueuse".

L'analyse du liquide du kyste montre l'absence de 17 cétostéroïdes et 17 hydroxystéroïdes, et des traces de pregnandiol.

Au terme de ce bilan clinique, biologique, endoscopique, on peut affirmer les points suivants :

1) Le syndrome de virilisation acquise présenté par Mademoiselle P.. touche les divers récepteurs périphériques

EXAMENS	PRE OPERATOIRES			POST OPERATOIRES		
DATE 1970	21 mars	28 mars	1er avril	27 mai	1er juin	4 Juin
Conditions d'examen	BASE	Freinage D x M	Stimulation Gonado DxM	BASE	Freinage D x M	Stimulation Gonado D x M
Diurèse ml/24h	700	1080	770	350	1180	1460
Créatinine g/24h	1,03	0,99	0,99	0,73	1	1,21
17 cétostéroïdes mg/24h	16	11,3	31	6,9	1,2	1,7
	mg / %		mg / %	mg / %	mg / %	mg / %
dont DHA	2,37 / 14,8		0 / 0	0,50 / 7,3	0 / 0	0 / 0
A	5,10 / 31,9		14,02 / 45,2	1,34 / 19,5	0,41 / 34,4	0,75 / 43,1
E	5,73 / 35,8		15,43 / 49,8	2,52 / 36,6	0,43 / 36,0	0,71 / 42,1
11 oxo 17 CS	2,78 / 17,4		1,54 / 5,0	2,52 / 36,6	0,35 / 29,6	0,25 / 14,8
17 OH stéroïdes mg/24h	3,3	0,3	0,1	2	0,4	0,7
Pregnanetriol mg/24h	2,6		7,8	0,5	0,2	0,2
Oestrogènes µg/24h	20	16	37	13,5	12	26,7
Pregnanediol mg/24h	0,9	4	4	0,8	0	1,4
G.U.T. u/souris	3			3		
Cortisol µg/100 ml	8h : 16 16h : 9					
Testostérone nanog/100 ml	310	250	780	20	10	40
Affinité de liaison l/g	0,81	0,75	0,64		1	1,09

TABLEAU III : Schéma des résultats biologiques pré et post opératoires.

des hormones mâles, pilosité, téguments, voix, répartition des muscles et de la graisse, organes génitaux externes, cycles menstruels, et témoigne d'une forte imprégnation androgènique.

2) L'étiologie surrénalienne de cette masculinisation est écartée par des arguments cliniques et biologiques :

a/ Cliniques, car il n'existe aucun signe évoquant une secrétion exagérée des glucocorticoïdes ou des minéralo-corticoïdes, le syndrome de virilisation apparaît lié à la production d'un androgène fort. Rappelons en effet que les virilismes provoqués par un hypercorticisme androgènique sont en général modérés, en raison du faible pouvoir virilisant des androgènes surrénaliens. Dans certains cas cependant, notamment de tumeurs malignes, la virilisation est plus marquée mais s'accompagne alors d'autres signes d'inondation de l'organisme par les diverses lignées de corticostéroïdes.

b/ Biologiques, car il n'existe pas d'anomalie de la stéroïdogénèse surrénalienne. Cortisol plasmatique et 17 hydroxystéroïdes urinaires sont normaux, ainsi que les électrolytes sanguins et urinaires.

Surtout les 17 cétostéroïdes sont modérement élevés, nettement moins que lors des tumeurs malignes évoquées plus haut et ne comportent qu'une fraction limitée d'origine surrénalienne : 14,8 % de dehydroépiandrostérone et 17,4 % de 11 oxo 17 cétostéroïdes, dont le taux absolu et relatif s'effondre sous dexamethasone, à 0 et 4,97 % respectivement. La persistance, sous freinage, des fractions A et E et du taux plasmatique de testostérone élimine une autre hypothèse, celle d'une conversion périphérique exagérée de la dehydroépiandrostérone en testostérone qui

peut s'observer au cours de tumeurs surrénaliennes, mais aussi de tumeurs ovariennes se développant sur des reliquats embryonnaires d'origine surrénalienne.

En effet on a montré (13) que la testostérone est produite chez la femme à un taux d'environ 300 gamma/jour, et que l'origine de cette production est mixte : 50 gammas, soit 1/6è, par secrétion ovarienne, le reste résultant de la conversion hépatique surtout de l'androstérone-dione (Δ_4) pour 200 gammas environ, et pour une faible partie de la conversion de la dehydroépiandrostérone : 50 gammas. Une production élevée de testostérone témoigne donc d'une hypersecrétion de testostérone ou d'androstène-dione et (ou) d'une conversion exagérée d'un précurseur (2). La testostérone est fortement virilisante, à de faibles doses, sans retentissement évident de son taux de production sur le chiffre des 17 cétostéroïdes urinaires.

3) Une tumeur ovarienne masculinisante peut ainsi être légitimement évoquée, devant l'intensité de la virilisation associée à un taux relativement peu augmenté de 17 cétostéroïdes ; la prédominance des fractions androstérone et étiocholanolone confirme cette hypothèse, ainsi que leur persistance sous freinage surrénalien et leur accroissement sous gonadotrophines chorioniques.

Beaulieu (3) donne les critères dynamiques suivants pour affirmer l'étiologie gonadique d'un virilisme au cours des épreuves de freinage et de stimulation :

1- augmentation du taux résiduel de la fraction A + E sous freinage par la dexamethasone

2- élévation de cette même fraction après stimulation par gonadotrophines chorioniques.

3- augmentation en valeur absolue du taux résiduel de la fraction A + E qui devient supérieure à 2,5 mg/24 heures sous l'action conjuguée dexamethasone - gonadotrophines.

Ici on remarque que ces conditions sont remplies notamment la deuxième le 1er avril lors de l'épreuve couplée où la fraction A + E s'élève à 29,45 mg/24 h et représente 95 % des 17 cétostéroïdes urinaires.

On note au cours de la même épreuve l'augmentation du pregnanetriol (de 2,6 mg à 7,8 mg) donnée par le même auteur comme un argument en faveur d'une hyperplasie thécale ovarienne.

Le taux élevé de testostérone plasmatique et la diminution de l'affinité de liaison de sa protéine liante, ces deux phénomènes s'exagérant sous gonadotrophines, apportent la preuve directe de l'hypersecrétion d'origine gonadique. Enfin la perception d'une tumeur annexielle unilatérale peut contribuer à en situer l'origine au niveau d'un arrhénoblastome, ou d'une tumeur du hile, la constatation endoscopique d'une masse kystique n'excluant pas cette hypothèse pré-opératoire.

4- Intervention

Mademoiselle P.. est opérée le 28 avril 1970 par le Professeur Thoyer-Rozat :

"Laparotomie médiane sous-ombilicale.
Ovaire droit : scléreux, jaune, de volume normal. Résection cunéiforme - suture à points en U et surjet sur le bord libre.
Ovaire gauche : gros kyste comme une orange, dans le Douglas, on recueille du sang veineux 12 cc au pédicule infundibulo-pelvien. Annexectomie gauche. Enfouissement des pédicules. Fermeture de la paroi en 4 plans.

Simultanément un prélèvement sanguin a été fait dans une veine périphérique. La comparaison des chiffres d'androgènes du sang veineux ovarien gauche et du sang périphérique permet d'incriminer formellement la responsabilité de la tumeur ovarienne dans le syndrome clinique.

Testostérone : 80 nanogrammes/100 ml à la périphérie et 3.100 nanogrammes/100 ml dans le sang veineux tumoral.

Androstène-dione : 350 nanogrammes/100 ml et 6830 nanogrammes/100 ml respectivement (tableau IV).

On peut remarquer que le jour de l'intervention le taux périphérique de ces deux androgènes était normal, ou peu élevé, rendant plus évidente la production ovarienne gauche.

5 - Evolution

Les suites opératoires sont marquées par une réapparition spontanée des règles un mois après l'intervention, annonçant le retour à un cycle menstruel normal les mois suivants. L'état de la peau et des phanères s'améliore avec disparition de l'acné thoracique, diminution de la séborrhée notamment au niveau du cuir chevelu. La patiente subit une épilation électrique du visage, où la repousse des poils est ensuite plus lente.

Cette transformation clinique est confirmée par les examens biologiques dont les résultats sont ceux d'une femme normale.

Le 27 mai 1970 :

- diurèse : 350 cc/24 h
- créatinine : 0,73 g
- 17 cétostéroïdes 6,9 mg
- 17 hydroxystéroïdes : 2 mg
- pregnanetriol : 0,50 mg
- estrogènes : 13,5 gammas
- pregnandiol : 0,83 mg

Le fractionnement des 17 cétostéroïdes montre des chiffres normaux ; la réponse aux épreuves dynamiques est également normale (voir tableau).

	Périphérie	Veine ovarienne
Testostérone nanog/100 ml	80	3 100
Androstène dione nanog/100 ml	350	6 830
Rapport $\frac{\Delta 4}{T}$	4,4	2,2

TABLEAU IV : Taux d'androgènes mesurés au cours de l'intervention de Mlle Régine P.

Parallèlement on observe une levée de l'inhibition hypophysaire, le taux des F.S.H. urinaires dépassant 3 unités souris.

Les chiffres de testostérone plasmatique se sont abaissés à des valeurs normales :

- le 27 mai : 20 nanogrammes/100 ml
- le 1er juin: 10 " (sous dexamethasone)
- le 4 juin : 40 " (sous dexamethasone et gonadotrophines)

Cependant que l'affinité de liaison de la testostérone pour sa protéine de liaison s'est élevée à 1 l/get 1,09 l/g.

6- Anatomie pathologique

Cette évolution favorable après ablation de l'annexe gauche est un argument supplémentaire en faveur d'une tumeur ovarienne masculinisante dont l'étude anatomique est faite par le Professeur TAMBOISE à l'UER de Bobigny, et d'autre part par le Docteur Groussard à l'Hôpital Beaujon.

Les coupes seront également présentées au Pr. Girod de Lyon.

Le compte-rendu de l'examen du Pr. Tamboise est le suivant :

"1°- Présence d'un kyste dermoïde (embryomes coetans ovarii) avec :

- mésothélium très aplati en surface,
- membrane avec conjonctif dense et lamelleux
- glandes dilatées et adénomateuses ; de plus poils typiques, dont certains enchassés dans le conjonctif ont perdu leur bulbe, sans doute par processus dégénératif.
- on n'a pas retrouvé le polype décrit dans les cas très classiques, avec toutes sortes de tissus, en particulier nerveux.

2°- Présence, à ses côtés, au contact direct, d'une tumeur, sans caractères de malignité, se présentant de la façon suivante :

A/ Allure générale :

- mélange apparent d'un arrhénoblastome de type leydigien (cordons sexuels)
- et d'un arrhénoblastome de type fibromateux formé d'éléments accolés et mélangés dans un tissu qui s'apparente morphologiquement au stroma ovarien.

B/ L'un et l'autre évoluent vers les mêmes types cellulai es :

- cellules acidophiles avec cytoplasme important et noyau actif, se transformant en cellules de type spongiocytaire

C/ De ce fait, on peut envisager :

1) Une origine surrénalienne, de type hypernéphrome :
En faveur : = l'association au kyste dermoïde
= l'importance et la taille des vacuoles lipidiques, et l'absence de cristalloïde de Reinke.

Par contre : la tumeur ne répond pas à la dexamethasone, et de plus certains auteurs (Masson) contestent absolument la présence de tissu surrénalien atypique dans l'ovaire.

2) Tumeur des cellules sympathicotropes de Berger, mais exceptionnelle, et localisée dans le mésovarium, ce qui n'est pas le cas ici.

3) Origine testiculaire vraie, avec présence de tissu interstitiel authentique
en faveur : l'association au kyste dermoïde,
Mais : pas de cristalloïde de Reinke dans les cellules d'allure leydigienne.

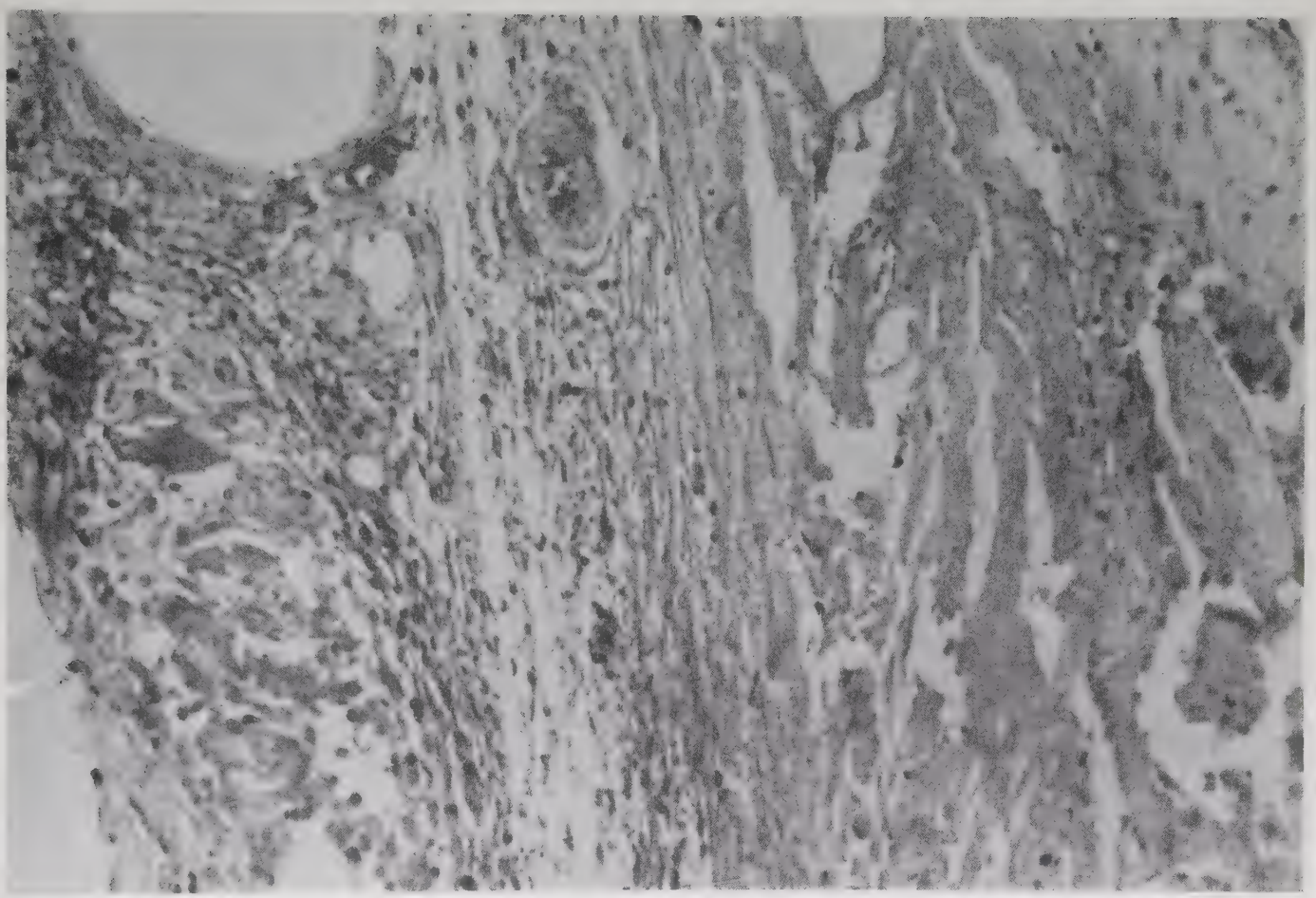
4) Il semble donc s'agir d'un arrhénoblastome mélangeant les types leydigien et fibromateux.
En effet :

- ces formations sont étroitement mêlées au stroma ovarien, et les cellules qui les constituent paraissent bien en dériver.

- les cellules spongiocytaires n'ont pas de cristalloïdes (Masson), et malgré l'importance de la taille des vacuoles, évoquant les spongiocytes de la surrénale, elles s'entourent d'unveloppes conjonctives caractéristiques.

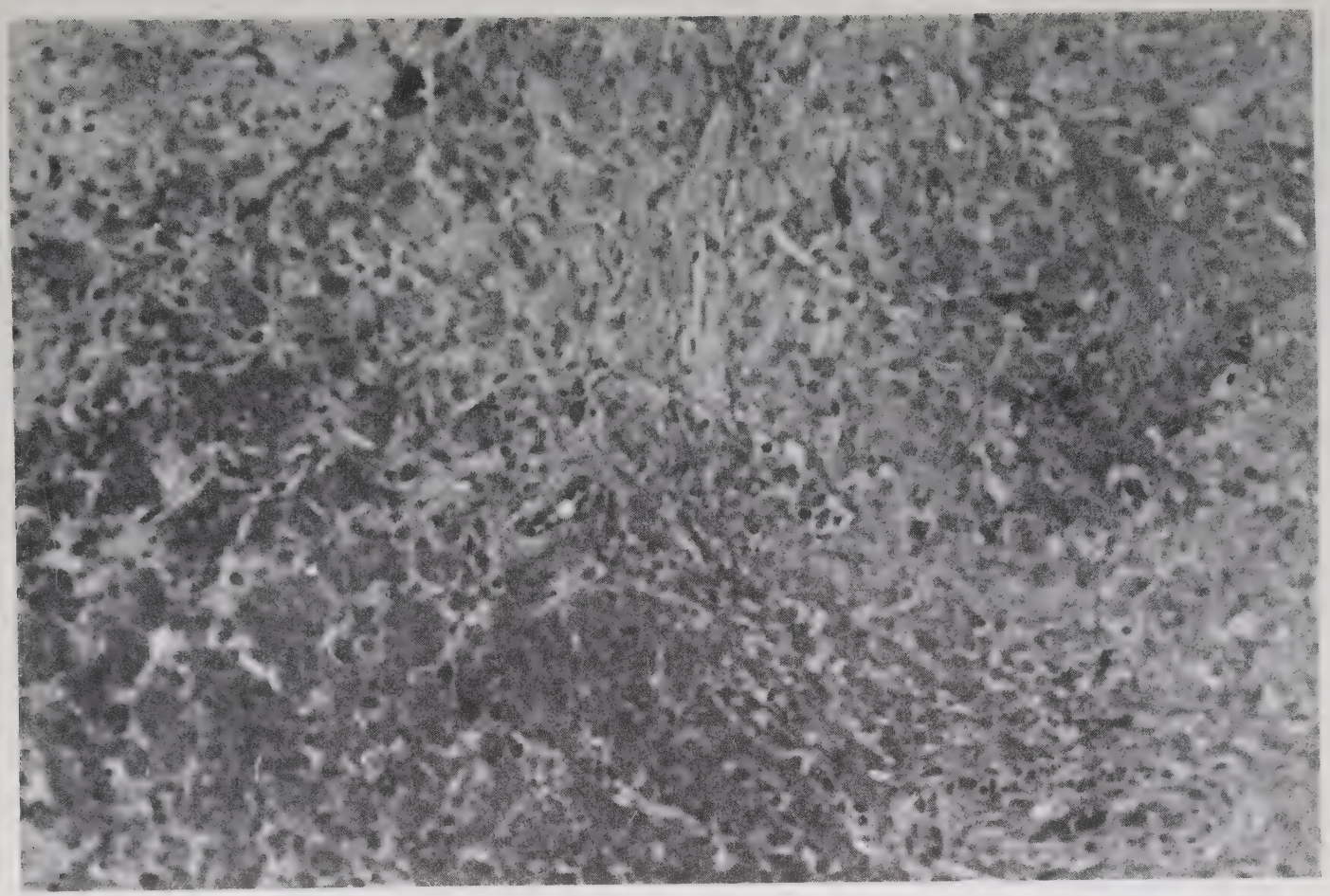
5) L'originalité de cet arrhénoblastome est son association au kyste dermoïde.

S'agit-il d'une simple contiguité, ou y a-t-il cependant un rapport de cause à effet ?"



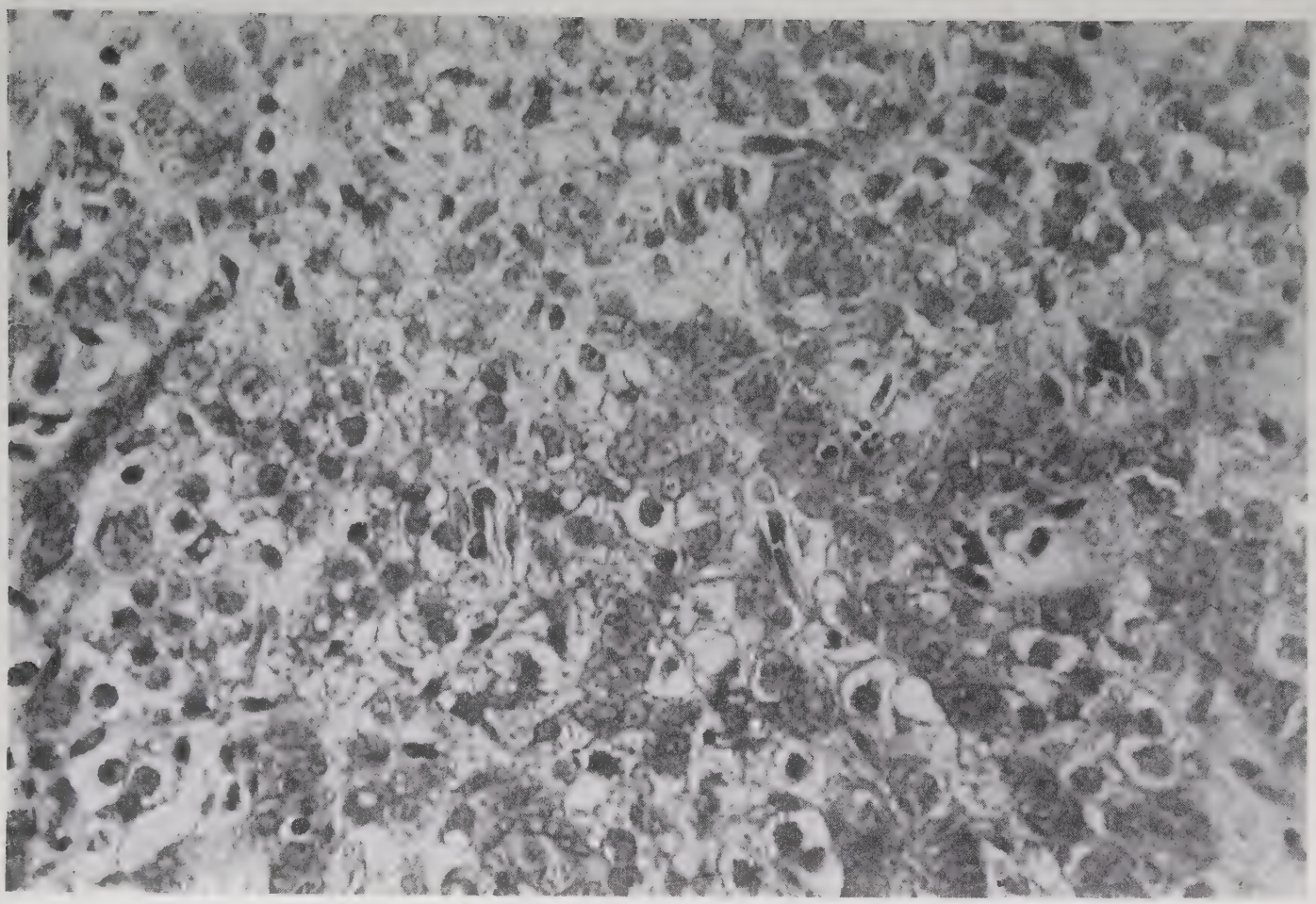
Cliché n° 1

La cavité kystique occupant l'essentiel de la tumeur, la limite en est constituée par une coque conjonctive dense et peu vascularisée. Au contact de la cavité on trouve des cellules d'aspect vaguement épithélioïde à l'intérieur desquelles se situent des poils sans bulbe définissant l'existence d'un tératome de type kyste dermoïde. Au delà de la coque conjonctive se disposent des amas cellulaires évoquant l'arrhénoblastome.



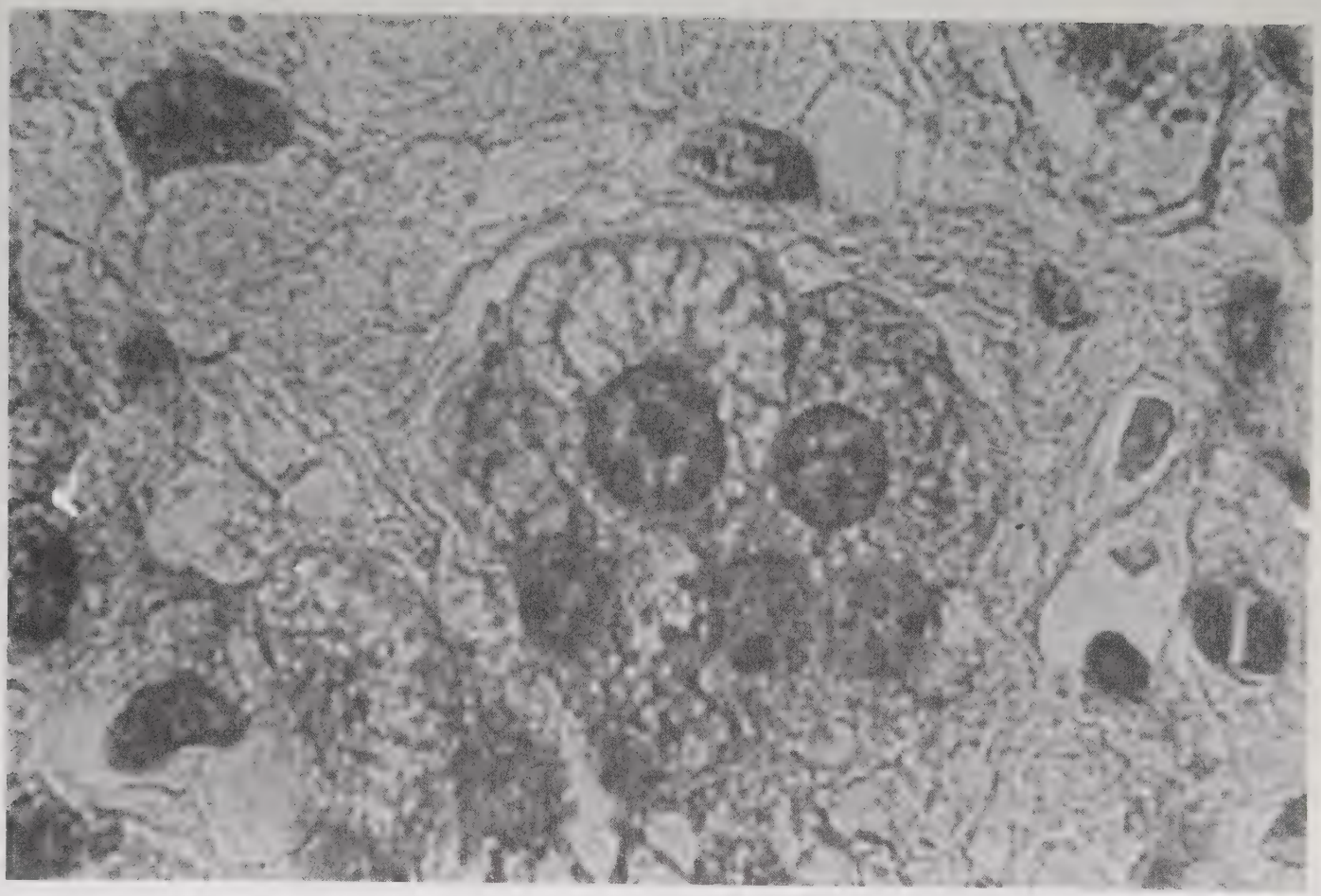
Cliché n° 2

L'arrhénoblastome se présente sous deux formes : à droite de la préparation les cellules se disposent en amas compact sans interposition de tissu conjonctif, tandis qu'à gauche elles forment des colonnes plus ou moins anastomotiques. Le conjonctif, abondant dans cette région, livre passage à des vaisseaux nombreux. Ceci montre la coexistence d'une forme fibromateuse et d'une forme leydigienne.



Cliché n° 3

Par plages de cellules des formations de type leydigien prennent un aspect spongiocytaire, les files de cellules semblant se résoudre à ce niveau en amas dont les formations conjonctives sont partiellement exclues.



Cliché n° 7

Détail d'une cellule de type spongiocytaire présentant des signes d'une activité secrétoire intense : gros noyau clair, nucléole très important, cytoplasme rempli en totalité de fines enclaves. Malgré une recherche précise avec les colorations spécifiques il n' a pas été possible de retrouver de cristalloïdes de Reinke.

REVUE
DE LA
LITTERATURE

REVUE DE LA LITTERATURE

Le diagnostic préopératoire porté chez Mlle P. était celui de tumeur masculinisante de l'ovaire gauche, évoquant un arrhénoblastome ou une tumeur du hile.

Les données de l'intervention, des prélèvements peropératoires, de l'évolution et enfin de l'examen anatomique de la pièce confirment cette hypothèse puisqu'il s'agit d'un arrhénoblastome de type mixte. Mais un problème très particulier est posé par l'association à cette tumeur secrétante d'une autre tumeur, réputée inerte sur le plan fonctionnel, un kyste dermoïde.

Nous avons recherché d'une part une telle association dans la littérature et l'avons relevée une fois en 1971 (5) et d'autre part la coexistence de kyste dermoïde ou de tératome avec unesecrétion stéroïdienne non tumorale et l'avons relevée chez trois auteurs (9, 29, 36).

Tout d'abord Bulwa et Lewis (5) ont rapporté en août 1971 un cas de "tératome ovarien contenant un arrhénoblastome" chez une femme de 28 ans présentant une virilisation intense et une tumeur abdominale.

Le stéroïdogramme urinaire pré-opératoire montrait
des 17 hydroxystéroïdes à 207 mg/24 h
et des 17 cétostéroïdes à 108 mg/24h

L'intervention découvrait une tumeur de l'ovaire droit, kystique, contenant 8 litres de liquide, qui fut enlevée et examinée.

Il s'agissait d'un tératome bénin, avec peau, cheveux, glandes sébacées, cartilage, plusieurs variétés d'épithélium cylindrique, et arrhénoblastome typique.

Au 12° jour post-opératoire les dosages montraient encore un taux de 17 cétostéroïdes urinaires de 80 mg/24h et de 17 hydroxystéroïdes de 170 mg/24h.

A la sixième semaine les règles étaient réapparues et de nouveaux dosages étaient normaux : 17 cétostéroïdes à 4,7 mg/24 h et 17 hydroxystéroïdes à 2 mg/24 h.

Deux grossesses normales étaient ensuite signalées avant que la patiente ne soit perdue de vue.

Ce cas est extraordinaire, notamment par le volume du tératome, dont le développement était tel qu'il était difficile de préciser s'il avait "absorbé" l'arrhénoblastome ou si celui-ci en faisait primitivement partie. La tumeur endocrinienne elle-même était très hypersecrétante ce qui est aussi très atypique.

Ces deux observations sont les seules que nous ayons trouvé associant un tératome et un arrhénoblastome tous deux caractéristiques.

Certains auteurs étendent la notion de tératome à tous les tissus hétérotopiques (21) et ont pu, dans ces conditions, décrire l'association d'arrhénoblastomes à de tels "tératomes" de façon assez fréquente pour définir l'arrhénoblastome lui-même comme un tératome, ce que nous discutons plus loin.

D'autres auteurs, sans découvrir à l'examen histologique de tumeur endocrine individualisée, ont décrit des tératomes accompagnés de secrétion stéroïdienne. Les constatations entrent dans le cadre des "tumeurs inertes" avec signes endocriniens : on incrimine en général une réaction stromale fonctionnelle.

Ces tumeurs sont habituellement des carcinomes, des tumeurs de Krukenberg, des cystadénomes; l'activité endocrine est le plus souvent de type féminisant. Très exceptionnellement il s'agit de tératomes, ou de kystes dermoïdes, comme nous l'avons retrouvé dans trois cas, dont deux seulement avec virilisation.

Ce que l'on sait aujourd'hui de l'origine mésenchymateuse des arrhénoblastomes, et des capacités endocriniennes du stroma, nous a conduit à rappeler ces trois observations dans le cadre de notre travail.

1/ RIVAROLA (36), en 1967, rapporte un cas de "kyste dermoïde avec stroma virilisant" ; il s'agissait d'une malade de 20 ans, présentant une aménorrhée secondaire de six mois, sans signes cliniques de virilisation ; les 17 cétostéroïdes urinaires étaient à 16 mg par 24 h, l'intervention permettait d'enlever un "kyste dermoïde avec stroma virilisant de l'ovaire droit", et d'observer un corps jaune hémorragique sur l'ovaire gauche ; une mesure simultanée était faite du taux de testostérone, androstène-dione, déhydroépiandrostérone dans le sang périphérique et le sang veineux de l'ovaire tumoral (voir tableau V).

Ainsi cet auteur observe un taux normal de testostérone, ce qui peut être rapproché de l'absence de syndrome de virilisation, un taux élevé des deux autres androgènes libres mesurés, avec une différence très significative entre l'ovaire et la périphérie pour l'androstène-dione. L'auteur ne donne pas de détails anatomopathologiques.

2/ OBER (29),en 1960, avait étudié plus complètement sur le plan anatomique le problème de ce type de tumeurs, à partir d'un cas révélé par des signes de féminisation ;

	Périphérie	Veine ovarienne
Testostérone	64	70
Androstène dione	545	1143
Dehydroépiandrostérone	2490	2640

TABLEAU V : Taux des androgènes, en nanogrammes/100 ml, mesurés par Rivarola (36) chez une patiente porteuse d'un kyste dermoïde avec stroma fonctionnel.

sous le titre de "tératome ovarien avec goître ovarien, réaction lutéale de la thèque, hyperplasie de l'endomètre", l'association de réaction thécale et de tératome ovarien n'ayant pas jusque-là été décrite ; il rapporte le cas d'une femme de 64 ans, ménopausée à 45 ans, et présentant des métrorragies depuis 2 ans ; l'examen révélait un utérus de la taille d'une grossesse de 8 semaines, un col normal, une masse dure annexielle droite ; il existait par ailleurs des signes d'hypertension artérielle ; huit jours après un curetage, elle subissait une hystérectomie totale, avec ovariectomie et salpingectomie bilatérale.

L'examen anatomo-pathologique montrait au niveau de l'utérus une muqueuse endométriale hyperplasique, et dans l'ovaire droit une tumeur sphérique de 18 mm de diamètre, sans capsule vraie, mais séparée du cortex par une couche de tissu jaunâtre.

L'examen microscopique montrait que cette tumeur était un tératome, composé pour 90 % de tissu thyroïdien, et pour 10 % de formations diverses : tissu adipeux, glandes sébacées, cartilage hyalin, épithélium respiratoire... Le tératome était séparé du cortex par quelques assises de cellules polyédriques dont certaines à cytoplasme clair vacuolisé, considérées par l'auteur comme des cellules de "thèque luteinisée", d'aspect rappelant les cellules du hile, contenant des inclusions lipidiques, et vraisemblablement d'origine stromale, notamment par la présence d'un fin réticulum intercellulaire à l'imprégnation argentique. L'autre ocaire était normal; l'endomètre utérin était hyperplasique.

L'auteur incriminait un mécanisme intra-ovarien, à l'origine de cette transformation unilatérale au voisinage d'un tératome, sans pouvoir préciser alors si cette "lutéinisation", rendue responsable de l'activité féminisante observée, touchait la thèque ou le stroma, ni quels stéroïdes étaient exactement secrétés.

3/ FELDERMAN et SUILLY (9)en mars 1970 ont rapporté une observation de "kyste dermoïde avec lutéinisation du stroma et virilisation au cours d'une grossesse".

Une jeune femme de 27 ans avait constaté des modifications des traits et de la voix pendant le septième mois; l'enfant fut une fille normale à terme. Deux mois plus tard, la mère présentait un syndrome de virilisation intense, avec à l'examen une masse annexielle droite et des calcifications sur les clichés pelviens ; on était frappé par la rapidité d'installation et la virilisation, apparue assez tard pour ne pas viriliser le foetus, et par les chiffres peu élevés des 17 cétostéroïdes : 9,4 mg/24 h (17 hydroxystéroïdes : 0,53 mg/24 h), ces éléments permettant de prévoir une tumeur ovarienne masculinisante.

L'intervention découvrait un gros kyste de l'ovaire droit (21 cm de diamètre), un ovaire gauche normal, un utérus peu augmenté de volume ; après ovariectomie, la tumeur se révélait composée de kystes multiples dont le plus volumineux était dermoïde, en fait véritable tératome avec des éléments des trois lignées. "Au voisinage de cette tumeur on observait de nombreuses cellules du hile".

Après l'intervention le syndrome de virilisation s'atténuait rapidement et deux grossesses furent menées à terme ultérieurement, sans récidive.

D I S C U S S I O N

DISCUSSION

A propos de leur belle observation, Felderman et Scully voyant là un nouvel exemple de tumeur ovarienne à stroma fonctionnel, s'interrogeaient sur le mécanisme de stimulation du stroma pendant et même après la grossesse, chez une patiente porteuse d'un tératome bénin dont le développement est très lent.

Ici également la découverte d'un kyste dermoïde conduit à envisager son rôle possible sur le stroma voisin.

Nous avons vu plus haut que parmi les secteurs fonctionnels de l'ovaire, seul le stroma était capable de produire un peu de testostérone. Il était donc tentant d'expliquer la secrétion d'androgènes très virilisants accompagnant un kyste dermoïde par l'existence d'une lutéinisation du stroma.

Il demeure que la stimulation mécanique du stroma par une tumeur de croissance aussi lente que le kyste dermoïde paraît peu vraisemblable dans notre observation, où l'on ne note par ailleurs ni stimulation gonadotrophinique évidente, ni grossesse. Enfin et surtout les cellules secrétantes ne se trouvent pas à la lisière du kyste mais au sein d'une tumeur individualisée comprenant également des cordons sexuels de type leydigien.

Si nous admettons pour l'instant que cette tumeur est distincte de notre kyste dermoïde, purement ectodermique et apparemment bien quiescent, à la différence du tératome de l'observation de Bulwa, nous devons en discuter la nature exacte : tumeur à cellules lipidiques, tumeur à cellules de Leudig, arrhénoblastome ? Comme on le sait aujourd'hui les critères morphologiques ne sont plus suffisants pour établir des cadres nosologiques et ils doivent être confrontés aux caractères fonctionnels.

1/ Une tumeur à cellules lipidiques, développée au niveau de restes surrénaliens dans l'ovaire (classique "hypernéphrome"), a pu être évoquée devant l'importance des vacuoles lipidiques, l'absence de cristalloïdes de Reinke, et l'association même au tissu dysembryologique. Mais l'intensité de la virilisation, l'absence de supression par la dexamethasone avec conservation d'un taux élevé de testostérone plasmatique permettent de l'écarter.

2/ Une tumeur à cellules de Leydig peut également être évoquée. Loewenthal (20) a d'ailleurs rapporté en 1970 un cas de virilisation provoquée par une tumeur du hile de l'ovaire droit avec kyste de l'ovaire gauche.

Mais ces tumeurs sont habituellement localisées dans le mésoovarium ou au hile de l'ovaire, ce qui n'est pas le cas ici. Elles contiennent fréquemment des cristalloïdes de Reinke. Surtout elles secrètent avant tout de la testostérone avec un rapport Δ_4/T très bas, par exemple $\Delta_4/T = 1,8$ dans un cas de Rivarola (36) avec les chiffres suivants dans le sang périphérique : Δ_4 = 315 nanogrammes/100 ml
T = 173 nanogrammes/100 ml.

Mauvais-Jarvis (25) écrit que la synthèse des androgènes dans les tumeurs du hile emprunte les deux voies, celle de la 17 hydroxyprogestérone, et celle de la 17 hydroxypregnenolone, avec une prédominance de la deuxième, ce qui n'est pas le cas de l'arrhénoblastome.

Ici, malgré la secrétion de testostérone Δ_4 reste prédominante, avec un rapport $\Delta_4/T = 4,5$ dans le sang périphérique.

3/ L'hypothèse d'un arrhénoblastome paraît donc la plus plausible, sur un faisceau d'arguments concordants :

- Cliniques : la virilisation est intense
- Biologiques : l'hyperandrogènie est de type ovarien,

notamment lors des épreuves de freinage - stimulation. La mesure des taux plasmatiques de testostérone confirme les dosages urinaires. La réalité de la secrétion de testostérone est établie par le dosage dans le sang veineux ovarien. L'élévation de l'androstène dione confirme la prédominance de cet androgène constatée au cours des arrhénoblastomes.

- Anatomiques : les différentes descriptions données de cet ovaire pathologique confirment l'existence d'une tumeur individualisée, séparée d'un kyste purement dermoïde, et associant des éléments glandulaires et fibromateux pour réaliser un arrhénoblastome de type intermédiaire.

Nous avons vu que l'arrhénoblastome, qui représente 10 % des tumeurs ovariennes à activité endocrine, et 1 % des tumeurs ovariennes en général, est composé d'éléments cellulaires de la gonade mâle : cellules de Sertoli et de Leydig à des stades de maturité variable. Le type le plus différencié (type I) est l'adénome de Pick constitué de tubes réguliers creux revêtus de cellules de Sertoli et de plages de cellules de Leydig matures dans le tissu interstitiel, cet aspect étant pratiquement identique à celui du testicule pré-pubéral.

L'adénome de Pick n'est pas fonctionnel, contrairement à des formes beaucoup moins caractéristiques morphologiquement.

Comme l'indique Novak (28) le mérite de Meyer est d'avoir réuni des tumeurs de même origine et de même potentialité virilisante, mais d'aspect distinct, depuis ce type I jusqu'aux variétés très indifférenciées, sarcomatoïdes ; entre ces extrêmes se situe le type intermédiaire, avec cellules de Leydig et cordons pleins.

Le comportement métabolique des arrhénoblastomes a été étudié par de nombreux auteurs depuis quelques années (Savard (38), Kase (17), Jones (15), Rivarola (36), Roelof (37), Mahesh (22), Mauvais-Jarvis (25), Tsuneharu (47), etc..)

L'histochimie enzymatique d'un arrhénoblastome (Jones (15); Roelof (37)) a permis de comparer les cellules tumorales secrétantes à d'autres formations cellulaires capables de stéroïdogénèse. On a pu ainsi mettre en évidence, malgré une similitude morphologique, des différences d'activité, ou au contraire concevoir une histogénèse commune à des tissus apparemment éloignés.

Ainsi a-t-on pu souligner la différence entre les cellules de type testiculaire et les "spongiocytes" d'origine lutéale ou thécale. Réciproquement on a pu rapprocher les cellules d'un arrhénoblastome des cellules de Leydig du testicule, notamment par leur commune activité acide bèta hydroxybutyrique deshydrogénase, caractéristique du type "interstitiel", et retrouvée également dans les cellules du hile et le stroma cortical ovarien (Savard).

Dans ces tissus on peut dire que la stéroïdogénèse est identique, du moins sur le plan qualitatif. On sait que le stroma cortical comporte deux types de cellules, d'une part des cellules à point de départ endocrinien, d'autre part des cellules thécales qui ont régressé et se sont intégrées à la masse.

On pourrait donc conclure avec Mauvais-Jarvis (25) que les arrhénoblastomes sont des tissus développés aux dépens du stroma, et ont des caractéristiques histochimiques très voisines de celles des cellules du hile et des cellules testiculaires.

De Brux (4) écrit également que "toutes les cellules du stroma mésenchymateux quiescent conservent un pouvoir fonctionnel lié à leur commun état antérieur de cellules péri-

folliculaire à secrétion endocrinienne, elles peuvent cependant à un moment donné exagérer ce potentiel et subir parfois une nouvelle différenciation."

Cependant cette constatation ne le conduit pas à s'accorder avec l'hypothèse souvent admise que l'arrhénoblastome dérive du stroma. Il évoque une origine dysgénétique, même si le sexe chromatinien et le caryotype sont toujours féminins.

Ceci nous conduit à rappeler les caractères biochimiques particuliers aux arrhénoblastomes et à vérifier si le cas que nous rapportons illustre ces particularités.

Des études avec précurseurs marqués (17, 47) on retiendra surtout la prédominance déjà signalée de la synthèse de Δ_4 androstène dione, Δ_4 venant soit de la progestérone par la voie préférentielle de la 17 hydroxyprogestérone, soit de la dehydroépiandrostérone (D.H.A.) grâce à une sulfatase, la D.H.A. étant elle-même formée en grande quantité par ce tissu en présence d'un substrat Δ_5P.

Il y a formation de testostérone, à partir de Δ_4 et de D.H.A, et ceci 10 fois plus que dans un ovaire normal, mais Δ_4 reste cependant prédominante, ce qui n'est le cas ni des tumeurs du hile, ni des lutéomes, ni des hypertrichoses non tumorales. Le rapport Δ_4/T dans la veine ovarienne d'un arrhénoblastome est donc plus faible que chez une femme normale (qui a une secrétion très faible de testostérone) mais cependant plus élevé que dans les tumeurs du hile, et que chez l'homme (qui secrète plus de testostérone que de Δ_4).

Le tableau VI montre quelques exemples de rapports Δ_4/T dans le sang veineux ovarien d'arrhénoblastomes.

Ici le rapport Δ_4/T = 2,2 est faible (Δ_4 = 6.830 ng/100 ml et T = 3.100 ng/100 ml), ce qui confirme l'impression clinique de forte virilisation pour une dose totale faible d'androgènes (17 cétostéroïdes = 16 mg/24h dans les urines).

	Femme normale	Mahesh	Rivarola	Notre Observation
Rapport $\frac{\Delta 4}{T}$ Veine ovarienne	10 à 20	1,3	5	2,2

TABLEAU VI : Exemples de rapport $\frac{\text{Androstène dione}}{\text{Testostérone}}$

dans la veine ovarienne normale et au cours d'arrhénoblastomes.

Ces constatations n'ont d'ailleurs pas une valeur absolue car Rivarola dans la même étude rapporteun cas de tumeur du hile avec un rapport $\Delta_4/T = 3,5$.

C O N C L U S I O N S

C O N C L U S I O N S

Dans l'observation que nous rapportons sont associés un kyste dermoïde de l'ovaire et un syndrome de virilisation dû à une hypersecrétion androgènique de l'ovaire tumoral.

Avant l'examen histologique de la pièce opératoire, cette association d'une tumeur inerte et d'une secrétion virilisante évoquait à priori une stimulation stromale.

Le stroma ovarien garde en effet une capacité permanente de se différencier, aussi bien sur le plan histologique, que sur le plan fonctionnel en une glande endocrine androgènique dans les conditions reproduisant le processus physiologique de la formation de la thèque périfolliculaire.

Mais si ce processus peut être retenu dans les tumeurs de Krükenberg, les cystadénomes, les tumeurs de Brenner, (ou dans les syndromes de Stein Lewenthal), il s'agit alors de tumeurs multiples exerçant sur le stroma une stimulation mécanique intense du fait de leur considérable surface de contact avec lui ; ce mécanisme ne peut guère être invoqué au contact d'un kyste unique.

Dans les cas publiés de tératome avec syndrôme endocrinien de virilisation, on note dans deux cas de "stroma fonctionnel" un autre facteur de stimulation que le tératome lui-même :

- la grossesse dans le cas de Felderman
- la ménopause dans le cas de Ober

Le cas de Rivarola ne peut être classé faute de précision, mais on doit noter que le syndrôme de virilisation et la secrétion androgènique y étaient l'un et l'autre modérés, le taux de la testostérone dans la veine ovarienne n'atteignant que 70 nanogrammes/100 ml de plasma.

Cette discussion n'a d'ailleurs, dans le cas présent, qu'un intérêt académique puisque l'examen histologique de la pièce confiée à 3 anatomo-pathologistes différents a conclu identiquement à l'association d'un tératome bénin et d'un arrhénoblastome.

Dans les classifications complexes et controversées des tumeurs de l'ovaire, ces deux là n'apparaissent habituellement pas dans le même chapitre.

Les tératomes sont des tumeurs embryonnaires issues de la parthénogénèse de cellules germinales. Ils réalisent le développement plus ou moins poussé et anarchique d'un embryon toujours incomplet.

La forme la plus fréquente en est le kyste dermoïde ou tératome kystique bénin où prédominent les éléments ectodermiques. Plus rarement, il s'agit de tumeurs où sont présentes les 3 lignées. Elles sont plus souvent pleines et donnent lieu dans nombre de cas à des métastases ou des récidives.

L'arrhénoblastome n'est pas une tumeur germinale. Il dérive des cellules du blastème génital et se développe à partir du rete ovarii.

Ces cellules potentiellement testiculaires peuvent donner naissance :

- soit à des arrhénomes sertoliens non secrétants : adénome de Pick. Arrhénome du type I de Mayer.

- soit à des arrhénoblastomes sertolo-leydigiens franchement secrétants et virilisants, contenant à la fois des formations tubulaires et des amas de cellules interstitielles de signification leydigienne (arrhénome des types II et III de Mayer).

- soit à des arrhénomes à structure endocrinienne pure : tumeur du hile ou tumeur lipidique.

L'association de ces deux tumeurs n'est peut être qu'une coïncidence.

Elle permet cependant d'étayer l'hypothèse d'une origine dysgénétique des arrhénoblastomes.

Cette hypothèse s'appuie sur 3 arguments :

1°- Les tératomes peuvent contenir un tissu endocrinien fonctionnel, notamment thyroidien, réalisant parfois le goître ovarien (52).

2°- Il a été rapporté d'autres associations d'arrhénoblastomes à des tissus hétérotopiques : cartilage, cellules mucipares, carcinoïdes (10).

Cette constatation avait d'ailleurs conduit Buttner en 1932, et Mac Lester en 1936 (21) à décrire l'arrhénoblastome comme un type particulier de tératome.

Ce dernier auteur décrivait en effet une observation de virilisation intense au décours de la 7ème grossesse chez une femme de 32 ans, avec tumeur abdominale palpable, que l'examen anatomique révélait être ovarienne et mixte, comportant un tissu kystique mucineux et un tissu endocrinien de type testiculaire. La présence de tissu kystique mucineux hétérotopique lui paraissait suffisante pour affirmer qu'il s'agissait d'un tératome. Les 28 observations d'arrhénoblastome alors publiées lui paraissaient d'ailleurs compatibles avec la même hypothèse générale.

3°- Si l'on n'a pas encore décrit d'anomalie du caryotype au cours des arrhénoblastomes, on doit noter que certaines gonades dysgénétiques peuvent être responsables d'hermaphrodisme féminin vrai, par le développement d'éléments sertoliens et de cellules de Leydig à partir du hile (Jones (16)).

Mais outre les discussions oncogénétiques auxquelles elle prête, cette observation est remarquable par la netteté de sa symptomatologie et son exacte corrélation avec les résultats de l'exploration biologique. Le fait n'est pas si fréquent et justifierait à lui seul la publication de ce cas exemplaire.

BIBLIOGRAPHIE

1- ASADOURIAN L.A., TAYLOR H.B.
Dysgerminoma, an analysis of 105 cases ; obstetrics and gynecology
33 . 370 . 1969

2- BARDIN C.W., LIPSETT M.B. :
Testosterone and androstene dione ; production and interconversion rates in hirsute women ; in Tamm : "Testosterone", proceedings of the Workshop Conference, George Thieme Verlag éd. Stuggart (1968) p. 226

3- BEAULIEU E.E. :
Production et métabolisme des androgènes dans l'hirsutisme ; in "Fonctions endocriniennes de l'ovaire", M.F. JAYLE, Colloque de Paris 1965, Gauthier Villars , p. 559

4- DE BRUX J. :
Histopathologie gynécologique ;
Masson. Paris . 1971

5- BULWA F.M., LEWIS M.G. :
Ovarian teratoma containing arrhenoblastoma tissue ; Jl Obstetrics and gynecology British - Common Wealth
78 . 759 . 1971

6- CABANNE F. :
Gonadoblastomes et tumeurs de l'ébauche gonadique ; Annales d'Anatomie Pathologique
16. 387. 1971

7- CARUSO P.A., MARSH M.R., MINKOWITZS, KARTEN G. :

An intense clinocopathological study of 305 teratomas of the ovary ;
Cancer
27 . 343 . 1971

8- CODACCIONI J.L., SIMONIN R., BOYER J., SERMENT H., MATTEI A., LEBREUIL G.

Séminome de l'ovaire avec signes de virilisation ;
Annales d'endocrinologie
29 . 326 . 1968

9- FEDERMAN D.D., SCULLY R.E. :

Dermoid cyst with luteinisation of stroma and virilisation during pregnancy ;
New England Jl of Medecine
282, 676 . 1970

10 - GILBERT-DREYFUS, SAVOIE J., SEBAOUN J., MERY J.P. :

Tumeur virilisante de l'ovaire ;
Semaine des Hôpitaux de Paris
32 . 3921 . 1956

11- GURAYA S.S. :

Morphology, histochemistry and biochemistry of human ovarian compartments and steroid hormone synthesis ; Physiological Reviews
51 . 785 . 1971

12- HAMWI G.J., BESCH P.K. :

Testosterone synthesis by a Brenner tumor ;
American Jl of Obstetrics and gynecology
86 . 1015 . 1963

13- HORTON R. :
Androgens dynamics in women with virilisation in Tamm : "Testosterone" op. cit. p. 220 . 1968

14- HUGHESDON P.E. :

JL Obstetrics and gynecology British Empire
65 . 702 . 1958

15- JONES G.S., GOLDBERG B., WOODRUFF J.D. :
Enzyme histochemistry of a masculinizing arrhéno-blastoma ;
Obstetrics and gynecology
29 . 328 . 1967

16- JONES H.W.
Pathologic and cytologic findings in true herma-phrodism ;
Obstetrics and gynecology
25 . 435 . 1965

17- KASE N., CONRAD S.H.
Steroid synthesis in abnormal ovaries ;
American Jl of Obstetrics and gynecology
90 . 1251 . 1964

18- LAFFARGUE P., PAYAN H., RAMPAL M., COIGNET J., PIANA L.
Lutéome secrétant ou hyperplasie stromale lutéinisée de l'ovaire gravide ;
La Presse médicale
76 . 155 . 1968

19- LAFFARGUE P. :
Ultrastructure du stroma ovarien ;
Annales d'anatomie pathologique
13 . 381 . 1968

20- LOEWENTHAL M., DELIGDISH L. :
Tumeur des cellules du hile avec syndrome de virilisation
Bull. Féd. des Sociétés de gyneco-obstétrique de langue française ;
22 . 177 . 1970

21- MAC LESTER J.B. :
Arrhénoblastoma : a special type of teratoma ;
Archives of Internal Medicine
57 . 773 . 1936

22- MAHESH V.B., MAC DONOUGH P.G., DELEO C.A. :
Endocrine studies in the arrhenoblastoma ;
American Jl of Obstetrics and gynecology
107 . 183 . 1970

23- MAUVAIS-JARVIS P. , BERCOVICI J.P. :
Biogénèse des stéroïdes ovariens ;
La Presse Médicale
76 . 571 . 1968

24- MAUVAIS-JARVIS P., BERCOVICI J.P., GHNASSIA J.P., EHRMANN S. :
Les ovaires polykystiques ;
La vie médicale
51 . 453 . 1970

25- MAUVAIS-JARVIS P., KUTTEN F., BERCOVICI J.P. :
Tumeurs masculinisantes de l'ovaire ;
in "Actualités endocrinologiques 1971"
L'expansion . Paris . p. 59 . 1971

26- MASSON P. :
Tumeurs humaines : Histologie ;
2ème édition ; Maloine . Paris 1956

27- MEYER R. :
Pathology of some special ovarian tumors ;
American Jl of Obstetrics and gynecology
22 . 697 . 1931

28- NOVAK E.R. , WOODRUFF J.D. :
Novak's gynecological and obstetrical pathology ;
6ème édition . 1967

29- OBER W.B. :
Solid ovarian teratoma with struma ovarii, theca lutein reaction and endometrial hyperplasia ;
Jl Obstetrics and gynecology of the British Common Wealth
67 . 451 . 1960

30- PEDOWITZ P., MACKLES L.A., FELMUS L.B. :
Precocious pseudopuberty due to ovarian tumor ;
Obstetrics and gynecology surgery
10 . 633 . 1955

31- PEDOWITZ P., O'BRIEN F.B. :
Arrhenoblastoma of the ovary. Review of the litterature and report of 2 cases ;
Obstetrics and gynecology
16 . 62 . 1960

32- PETERSON W.F.
Benign cystic teratomas of the ovary. A clinico-statistical study of 1007 cases with a review of the litterature ;
American Jl of Obstetrics and gynecology
70 . 368 . 1955

33- RICHARDSON G.S. , SCULLY R.E. :
Virilisation of a 13 year girl with an abdominal mass;
New England Jl of Medicine
286 . 594 . 1972

34 - RICE B.F. :
Steroïd synthesis by the human ovary, a compartmental view point ;
Medicals clinics of North America
51 . 903 . 1967

35- RICE B.F., SAVARD K. :
Steroïd hormone formation in the ovary
IV : Stroma
Jl Clinical Endocrinology
26 . 593 . 1966

36 - RIVAROLA M.A., SAEZ J.M., JONES H.W. Jr. :
The secretion of androgens by the normal, polykystic and neoplastic ovaries ;
John Hopkins Medical Jl
121 . 82 . 1967

37- ROELOF G.J., WILLIGHAGEN, MICHEL THIERY :
Enzymic histo chemistry of ovarian tumors ;
American Jl of Obstetrics and gynecology
100 . 393 . 1968

38- SAVARD K., GUT M. :
Formation of androgens by tumors : arrhenoblastomatisme in vitro ;
Jl Clinical Endocrinology
21 . 165 . 1961

39- SAVARD K. :
Rôle des gonadotrophines dans la biogénèse des stéroïdes dans l'ovaire ;
in "Fonctions endocriniennes de l'ovaire" op. Cit.
Gauthier Villars . 1965 p. 215

40- SAVARD K. :
The biogenesis of steroids in thehuman ovary ;
in "The Ovary" H.C. MACK (1968)
Charles C. Thomas publisher. Springfield p. 10

41- SERMENT M., PIANA L. :
Tumeurs endocrines sexuelles de l'ovaire ;
L'Expansion éd; 1964

42- SERMENT H. LAFFARGUE P., PIANA L., BLANC B.
Tumeurs endocrines de l'ovaire chez l'enfant
Revue Française de gynécologie
65 . 465 . 1970

43- SCOTT J.S., LUMSDEN C.E., LEVELL M.J. :
Ovarian endocrine activity in association with hormonably inactive neoplasia ;
American Jl Obstetrics and gynecology
97 . 161 . 1967

44- TETER J., TARLOWSKI R. :
Tumors of the gonads in cases of gonadal dysgenesis and male pseudo hermaphrodism;
American Jl Obstetrics and gynecology
79 . 321 . 1960

45- TETER J., WECEWICZ G., MARZINEK K., PRZEZDZIECKI Z ; GRONIOWSKI J. :
Tumeur à cellules germinales mixtes hormonalement active (gonadoblastome) ;
Revue Française d'Endocrinologie clinique
3 . 421 . 1962

46 - TETER J., BOCZKOWSKI K. :
Occurence of tumors in dysgenetic gonads ;
Cancer
20 . 1301 . 1967

47- TSUNEMARU SATO, TAKAO SHINADA, SEIICHI MATSUMOTO :
A clinical and metabolical study of masculinizing arrhenoblastoma ;
American Jl Obstetrics and gynecology
104 . 1124 . 1969

48- VASSILEV B., MIRCOFF C. :
La secrétion gonadotrope du séminome de l'ovaire ;
Gynécologie et obstétrique
69 . 347 . 1970

50- VIDALIS J., ISIDOR P. :
Contribution à l'étude des tumeurs ovariennes à stroma fonctionnel.
Bull. Féd. Sociétés gynécologie et obstétrique de langue française
22 . 173 . 1970

51- WOODRUFF J.D., WILLIAMS T.J., GOLDBERG B. :
Hormone activity of the common ovarian neoplasms ;
American Jl Obstetrics and gynecology
87 . 679 . 1963

52- WOODRUFF J.D.
Ovarian struma
Obstetrics and gynecology
27 . 194 . 1966

53- WOODRUFF J.D. :
Teratomas of the ovary
American Jl of Obstetrics and gynecology
102 . 702 . 1968

54- WOODRUFF J.D. :
Embryology and its relation to tumorogenesis in the ovary and adjacent structures ;
in "The ovary" op. cit.
Charles C. Thomas ed. springfield
1968 p. 82

55- COOKE C.W. ; MAC EVOY D., WALLACH E.E.
Polykystic ovarian syndrome with unilateral cystic teratoma
Obstetrics and gynecology
39 . 789 . 1972

56- GIROD P.
Leçons sur les glandes endocrines
Simep. ed. Lyon (1968)

57- MAUVAIS-JARVIS P.
Approche clinique et hormonale des hirsutismes
La Revue du Praticien
19 . 4015 6 1969

58- DRAY F.:

Physiopathologie de la liaison de la testostérone de l'oestradiol et du cortisol avec les protéines sériques. Xè réunion des Endocrinologistes de langue française p. 159
Masson ed. Paris (1969)